

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.26.012

胎儿颈项透明层测量与染色体异常的相关性研究*

穆兰,冉素真,魏俊[△],王希
(重庆市妇幼保健院超声科 400013)

[摘要] **目的** 探讨胎儿颈项透明层(NT)与颈部皮肤皱褶(NF)测量增厚联合血清学筛查结果与染色体及胎儿异常的相关性。**方法** 前瞻性、随机对照研究该院 2010 年 9 月至 2014 年 3 月所筛查的 39 560 例孕妇及其所孕的 41 790 例胎儿,其中双胎 2 230 例,均为非选择性病例,进行了胎儿早孕期唐氏筛查及中孕期 NF 测量和超声结构筛查,对高风险值及胎儿 NT、NF 增高孕妇进行羊水或脐血穿刺术行胎儿染色体检查。**结果** 检出 NT>3.0 mm 胎儿共 203 例,其中 65 例为染色体异常,8 例晚期出现胸腹水,3 例为珠蛋白生成障碍性贫血(简称地中海贫血),127 例正常分娩;NF>6 mm 胎儿 95 例,其中染色体异常 21 例,2 例为地中海贫血,3 例晚期出现水肿、胸腹水,其中 1 例为母儿血型不合,2 例合并地中海贫血,69 例正常分娩。**结论** 胎儿 NT 及 NF 增高与染色体异常具有相关性,且 NT 较 NF 相关性更高,其增高程度不同提示不同的染色体异常类型。

[关键词] 超声检查,产前;颈项透明带检查;染色体畸变;颈部皮肤皱褶;结构异常;血清学筛查

[中图分类号] R445.1;R596.1;R714.53 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)26-3638-02

A prospective study of the relationship between fetal nuchal translucency and nuchal fold union chromosomal abnormalities*

Mu Lan, Ran Suzhen, Wei Jun[△], Wang Xi

(Chongqing Health Center for Women and children, Chongqing 400013, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between increased fetal nuchal translucency (NT) thickness /nuchal fold (NF) and chromosomal abnormalities/structure abnormalities. **Methods** Prospective, randomized controlled study of 39560 pregnant women and their 41790 fetuses, including 2230 cases of twins during the period from September 2010 to March 2014 was conducted. In these non selective cases, the fetal early pregnancy screening and NT/NF measurements during pregnancy were carried out, and the high risk value and increased fetal NT/ NF pregnant women accepted amniotic fluid or umbilical cord blood puncture chromosome examination. **Results** Detected a total of 203 cases of fetal with NT>3.0mm, in which there were 65 cases of chromosome abnormality and 8 cases of hydrothorax and ascites in late pregnancy, 3 cases of Mediterranean anemia, 127 cases of normal birth; 95 cases with NF>6mm; 21 cases of chromosome abnormalities, 3 cases of late-pregnancy-edema/ascites, including 1 case of maternal-fetal blood group incompatibility, 2 cases of mediterranean anemia and 69 cases of normal birth. **Conclusion** The increased Fetal nuchal translucency (NT) and nuchal fold (NF) thickness and chromosomal abnormality is associated, and NT has a higher correlation comparing with NF, while different increased degree of NT and NF thickness indicate different types of chromosome abnormalities.

[Key words] ultrasonography, prenatal; nuchal translucency measurement; chromosome aberrations; nuchal fold; structure abnormalities; serological screening

出生缺陷是新生儿出生时就具有的一些异常,包括解剖结构畸形、功能或代谢异常,很多是由遗传因素造成的。为提高人口质量,降低智障儿的出生率,运用产前超声检查评估胎儿宫内状况越来越受重视。近年来,胎儿颈项透明层(nuchal translucency, NT)及颈部皮肤皱褶(nuchal fold, NF)增厚与染色体异常之间存在相关性已成为关注热点。通过对不同类型和数量的胎儿 NT 及 NF 测量,结构畸形与染色体异常的关系进行研究,探讨胎儿 NT、NF 增厚与染色体异常及结构异常的相关性,了解不同类型染色体异常的发生率。对具有上述病变的胎儿的遗传咨询和染色体产前诊断做出更好的指引,从而提高侵入性检查的阳性率,减少染色体异常胎儿的出生率。早孕晚期及中孕早期筛查出染色体异常胎儿,可减少孕妇身心伤害以及经济负担,同时也对降低社会负担,提高人口质量有重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院 2010 年 9 月至 2014 年 4 月 39 560 例孕妇进行胎儿早孕期唐氏筛查及中孕期超声检查和 NF 测量,共筛查 41 790 例胎儿,其中双胎 2 230 例。孕周 18~26 周,以 22~24 周为主,平均(22.5±2.3)周。孕妇年龄 18~51 岁,平均(33.7±3.6)岁。

1.2 方法 仪器应用 GE 公司 Volnson730, E8 超声诊断仪,三维容积探头频率 4~8 MHz。早孕期检测指标:测量 NT 厚度,结合孕妇年龄及血生化分析,采用唐氏风险值计算软件检测其染色体异常风险值;中孕早期检测指标:测量 NF 厚度。同时进行早、中孕期胎儿结构的超声筛查。对有胎儿 NT 或 NF 增高及高风险值孕妇进行羊水或脐血穿刺术进行染色体检查。统计不同 NT/NF 增高程度与染色体及相关结构异常的相关性。并根据结构异常的种类和数量,给予孕妇不同的产

* 基金项目:重庆市卫生局项目(2010-2-327)。 作者简介:穆兰(1980-),主治医师,医学学士,主要从事妇产科超声诊断研究。

[△] 通讯作者, E-mail: smile0712@126.com。

前咨询意见和提供必要的侵入采用性检查。

1.3 统计学处理 SPSS13.0 进行数据分析,计数资料行 χ^2 检验,计量资料行 t 检验,使用似然比(likelihood ratio, LR) 检验,研究胎儿超声软指标联合血清学检查与染色体异常的关系,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究检出 NT>3.0 mm 共 203 例,其中 65 例为染色体异常,8 例晚孕期出现胸腹水,3 例为珠蛋白生成障碍性贫血(简称地中海贫血),127 例正常出生。NF>6 mm 共 95 例,其中染色体异常 21 例,2 例为地中海贫血,3 例晚孕出现水肿、胸腹水(1 例为母儿血型不合,2 例合并地中海式贫血),69 例正常分娩。NT、NF 与染色体异常的关系见表 1。NT、NF 测值稍增高即 NT 3~6 mm, NF 6~9 mm 范围内,检出 21-三体 26 例,但测值过高;当 NT>6 mm, NF>9 mm 时,检出 45XO 8 例, LR-NT>LR-NF, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 NT 与 NF 测值增高与染色体、胎儿异常关系[n(%)]

组别	n	Chr-Abn	MDA	Chr-N	
				水肿胸腹水	正常分娩
NT>3 mm	203	75(36.9) ^a	3(1.5)	8(3.9)	117(57.6)
NF>6 mm	95	21(22.1)	2(2.1)	3(3.2)	69(72.6)
合计	298	96(32.2)	5(1.7)	11(3.7)	186(62.4)

^a: $\chi^2 = 13.14, P = 0.011$, 与 NF>6 mm 相比较。

表 2 不同 NT 与 NF 测值增高与染色体异常类型关系[n(%)]

组别	n	21-三体	45XO	罗伯异位	其他
NT 3~6 mm	125	16(12.8) ^a	1(0.8) ^b	8(6.4)	3(2.4)
NF 6~9 mm	68	10(14.7) ^a	2(2.9) ^b	7(10.3)	3(4.4)
NT>6 mm	78	7(9.0)	3(3.8)	6(7.7)	1(1.3)
NF>9 mm	27	3(11.1)	5(18.5)	8(29.6)	3(11.1)
合计	298	36(12.1)	11(3.7)	29(9.7)	10(3.4)

^a: LR 3~18, $\chi^2 = 14.70, P = 0.005$, 与 NT>6 mm 及 NF>9 mm 组内比较;^b: LR 8~36, $\chi^2 = 13.79, P = 0.007$, 与 NT>6 mm 及 NF>9 mm 组内比较。

3 讨论

胎儿超声软指标(微小结构异常)合并母血血清学筛查高风险者与非整倍体染色体疾病有密切的相关性^[1-4], 其中胎儿 NT 与染色体异常的关系近年来一直备受关注。胎儿 NT 是妊娠早期胎儿颈后皮下液体的集聚, 所有胎儿在妊娠早期均可出现, 其增厚有如心血管结构畸形, 淋巴系统异常等多种假设机制^[5]。NT 增厚同时也是早期筛查胎儿染色体异常的有效指标, 而在染色体正常胎儿中, 其还与结构异常或某些遗传综合征相关^[6]。

胎儿超声软指标(USM)中某些单一的指标异常如 NT、NF 值增高, 鼻骨缺如、小下颌与染色体异常关系密切^[7]。本研究发现, NT、NF 增高人群中染色体异常的检出率分别达到 36.9% 和 22.1%, 两者间具有相关性, 且相关性方面, NT 较 NF 关系密切($P < 0.05$)。

不同的软指标与不同的染色体异常有相关性^[8]。本研究发现, NT、NF 测值稍增高与 21-三体相关($P < 0.05, LR 3 \sim 18$), 而 NT、NF 过高与 45XO 相关($P < 0.05, LR 8 \sim 36$), 两者

相关性不同。另外 NT、NF 增高还与地中海贫血、母儿血型不合有相关性。鼻骨缺如合并 NT 增高多为 21-三体, 而脉络丛囊肿、单脐动脉均与 18-三体相关, 单一的脉络丛囊肿出现 18-三体的发生率低, 多发的脉络丛囊肿与 18-三体关系密切^[9-14]。故应根据某些特定的超声软指标或者某些不同的结构异常选择不同的检查。有些软指标的出现还提示应该进行染色体检查以外的特异性的基因筛查。当超声软指标异常但胎儿染色体正常时, 还要注意晚孕期是否出现某些特殊的结构畸形。可以根据不同检查的结果给予孕妇不同的产前咨询, 提供必要且高效的侵袭性检查。以期达到减少侵袭性检查率, 提高羊水、FISH 检查阳性率这一目的。

由表 1 亦可见, 孕早期的 NT 筛查效率明显高于 NF, 差异有统计学意义, 结论与国内其他地方报道一致^[1]。通过统计分析, 两者似然比不同, 即 NT 高于 NF, 因此可以尽量选择及早孕期进行超声检查。早孕期检查如果为可疑异常或发现有其他异常征象, 可以在中孕期再进行一次超声补充筛查^[2-3], 这样有助于提高筛查阳性率。在早孕期或中孕早期放弃胎儿无论是手术还是药物方式进行流产, 对孕妇的身体及心理影响都较小。越早发现胎儿染色体异常, 可较早决定胎儿的去留, 对孕妇与家人的身心健康及经济损失均较中晚孕少。

本研究也存在一些问题, 如存在漏诊病例。NT 与 NF 测量有检查孕周的限制及差异, 不同孕周参考值不同。本研究所有测量值目前采用的固定截割值, 没有结合孕周分别考虑, 可能有假阴性病例, 也导致漏诊的可能。漏诊病例均为年龄小于 35 岁孕妇, 这与本院信息中心对重庆市出生缺陷调查的结果一致, 大部分染色体异常及结构畸形的新生儿是年龄小于 35 岁的低龄孕妇所分娩。原因在于: (1) 目前几乎所有医院都将 35 岁以上的高龄孕妇作为高危孕妇进行规范的产前检查, 而低龄孕妇尤其小于 20 岁的孕妇很大一部分均未进行规范的产前检查, 且对产前检查不够重视; (2) 低龄孕妇生育率明显高于高龄孕妇。由于不能对所有低龄孕妇进行染色体检查, 故对低龄孕妇进行多指标筛查后再选择性进行侵入性检查就显得尤为必要。

胎儿 NT 或 NF 增高可提示胎儿可能存在某些潜在或未知的结构异常或染色体及某些特定基因异常的风险因素。虽然利用胎儿 NT 厚度测量筛查胎儿染色体异常有助于提高羊水或脐血穿刺的阳性率, 但是假阳性率也高, 有增加孕妇焦虑情绪的可能。而介入性穿刺检查有导致胎儿丢失的风险, 故有必要计算其风险值或 LR, 比较羊水穿刺胎儿丢失的风险与染色体异常的风险孰大孰小, 从而决定是否进行该项检查。因此结合了母血血清学筛查作为联合筛查指标, 达到了显著提高染色体异常检出率, 减少羊水穿刺性检查这一研究目的。

总而言之, 早孕期 NT 测量, 中孕期 NF 测量联合血清学检查在筛查胎儿染色体异常方面差异有统计学意义, 有利于胎儿染色体及某些特异性基因异常的早期检出及一部分结构畸形在中、晚孕期的检出。虽然它不能代替羊水细胞学检查, 但是它对侵入性检查阳性率有大幅度的提高, 对于降低检查量有积极的意义。

参考文献

[1] 赵丹, 蔡爱露, 解丽梅, 等. NT 与 NF 筛查染色体异常的意义[J]. 中国临床医学影像杂志, 2012, 23(10): 743-745.
 [2] Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, et (下转第 3642 页)

降反映了肠黏膜屏障功能改善。

TNF- α 是一种重要的促炎介质,它可以增加血管内皮细胞及肠上皮细胞的通透性,降低上皮的屏障功能,在 SAP 病程中起着重要作用^[10]。在 SAP 的早期阶段,由于全身炎症反应,大量的炎性介质包括 TNF- α 的释放,导致肠黏膜上皮通透性增高,促使肠源性内毒素血症的发生^[11]。本研究发现 SAP 患者在 CRRT 治疗前 TNF- α 、CRP 明显增高,但 CRRT 治疗后 TNF- α 和 CRP 明显下降,24 h 已显著低于治疗前,72 h 更加明显。而非 CRRT 组经 72 h 常规治疗后 TNF- α 和 CRP 无明显变化,提示 CRRT 能清除 TNF- α 等炎症因子,减轻 SAP 患者体内炎症反应的作用,由于 CRP 的相对分子质量较大,CRRT 不能直接清除,故其浓度的降低与炎症反应的减轻有关。

本研究发现 CRRT 治疗后 SAP 患者血清 DAO、D-乳酸水平明显下降,同时 TNF- α 和 CRP 水平明显下降,APACHE II 评分改善,提示 CRRT 治疗可能通过清除某些致肠上皮细胞通透性增加的因子(TNF- α 等),降低肠黏膜上皮细胞的通透性,从而改善肠黏膜上皮的屏障功能,并有效阻止了肠源性内毒素血症的发生有关,减轻了全身炎症反应,降低 SAP 患者 APACHE II 评分和病死率。

参考文献

- [1] Carnovale A, Rabitti PG, Manes G, et al. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? [J]. JOP, 2005, 6(5): 438-444.
- [2] Liu H, Li W, Wang X, et al. Early gut mucosal dysfunction in patients with acute pancreatitis [J]. Pancreas, 2008, 36(2): 192-196.
- [3] Banan A, Choudhary S, Zhang Y, et al. Oxidant-induced intestinal barrier disruption and its prevention by growth

factors in a human colonic cell line: role of the microtubule cytoskeleton[J]. Free Radic Biol Med, 2000, 28(5): 727-738.

- [4] Mayumi T, Ura H, Arata S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for acute pancreatitis: proposals[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2002, 9(4): 413-422.
- [5] Rahman SH, Ammori BJ, Holmfield J, et al. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis[J]. J Gastrointest Surg, 2003, 7(1): 26-35.
- [6] Leaphart CL, Tepas JJ. The gut is a motor of organ system dysfunction[J]. Surgery, 2007, 141(5): 563-569.
- [7] 季大玺, 龚德华, 徐斌. 连续性血液净化在重症监护病房中的应用[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(18): 1292-1294.
- [8] Li JY, Sun D, Lu Y, et al. Change in intestinal function in sepsis in rat[J]. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2004, 16(6): 352-354.
- [9] Caglayan F, Cakmak M, Caglayan O, et al. Plasma D-lactate levels in diagnosis of appendicitis[J]. J Invest Surg, 2003, 16(4): 233-237.
- [10] Mao EQ, Tang YQ, Zhang SD. Effects of time interval for hemofiltration on the prognosis of severe acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(2): 373-376.
- [11] Zhang JB, Du XG, Zhang H, et al. Breakdown of the gut barrier in patients with multiple organ dysfunction syndrome is attenuated by continuous blood purification: effects on tight junction structural proteins[J]. Int J Artif Organs, 2010, 33(1): 5-14.

(收稿日期: 2016-02-18 修回日期: 2016-05-22)

(上接第 3639 页)

- al. Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects[J]. Obstet Gynecol, 2006, 107(1): 6-10.
- [3] Cho IY, Kim KW, Lee YH, et al. Measurement of nuchal skin fold thickness in the second trimester influence of imaging angle and fetal presentation[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005, 25(31): 253-257.
- [4] 冉素真, 陈真, 魏俊, 等. 胎儿系统超声联合实时三维超声检查在胎儿耳郭诊断的临床价值[J]. 重庆医学, 2012, 41(32): 3418-3420.
- [5] 周朝辉, 付倩, 罗国阳, 等. 早孕期超声筛查新进展[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2013, 10(1): 8-18.
- [6] Kypros H, Nicolaides. The 11-13+6 weeks scan[M]. London: Fetal medicine foundation, 2004: 21-22.
- [7] 戴晨燕, 茹彤. 产前超声检查与胎儿染色体异常的筛查[J]. 国外医学: 计划生育/生殖健康分册, 2007, 26(6): 337-341.
- [8] 杨瑞琦, 宋文龄. 胎儿心室强光点在产前筛查中的价值浅析[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(26): 4131-4133.

- [9] 王晨虹, 林胜谋, 李胜利. 胎儿染色体异常的超声软指标分析[J]. 实用妇产科杂志, 2008, 24(1): 12-15.
- [10] 石晓梅, 方群, 陈宝江, 等. 超声软指标在筛查胎儿 21-三体综合征中的应用[J]. 中国妇产科临床杂志, 2013, 48(2): 81-85.
- [11] 顾莹, 赫飞, 张运平, 等. 超声在 18-三体综合征产前诊断中的意义[J]. 中国妇产科临床杂志, 2006, 7(5): 340-343.
- [12] Chen M, Lee CP, Lam YH, et al. Comparison of nuchal and detailed morphology ultrasound examinations in early pregnancy for fetal structural abnormality screening: a randomized controlled trial[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008, 31(2): 136-146; discussion 146.
- [13] 丛林, 袁静, 付娟娟, 等. FISH 技术在产前诊断中应用及检测结果分析[J]. 安徽医学, 2010, 31(12): 1425-1427, 1575.
- [14] 王彦, 冯丽云, 郭邑, 等. 645 例羊膜腔穿刺产前诊断的临床分析[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2011, 3(3): 25-27.

(收稿日期: 2016-01-05 修回日期: 2016-03-10)